

Rybí olej u hemodialyzovaných pacientů významně snižuje kardiovaskulární riziko

Lok CE, Farkouh M, Hemmelgarn BR, et al. Fish-oil supplementation and cardiovascular events in patients receiving hemodialysis.

N Engl J Med 2026;394:128–137.

KLÍČOVÁ SLOVA: hemodialýza - rybí olej - omega-3 polynenasycené mastné kyseliny - PUFA - kardiovaskulární příhody - suplementace

Kardiovaskulární onemocnění (KVO) postihují více než dvě třetiny pacientů léčených hemodialýzou a zodpovídají u nich až za 75 % všech úmrtí.¹ Ovlivnit KVO u pacientů léčených hemodialýzou je obtížné, protože je důsledkem kumulace tradičních i netradičních kardiovaskulárních (KV) rizikových faktorů.

Možný vliv omega-3 polynenasycených mastných kyselin (PUFA) na riziko KVO byl v posledních 50 letech intenzivně diskutován, avšak důkazy o účinnosti suplementace omega-3 PUFA zůstávají kontroverzní. Recentní studie ukázaly, že omega-3 PUFA snižují riziko KV příhod v obecné populaci² a že riziko KV příhod negativně koreluje se sérovou koncentrací omega-3 PUFA³. U hemodialyzovaných pacientů jsou sérové koncentrace omega-3 PUFA nižší než v obecné populaci,⁴ není ale jasné, zda by mohla mít perorální suplementace omega-3 PUFA ve formě rybího oleje u hemodialyzovaných pacientů příznivý vliv na vysokou KV morbiditu a mortalitu⁵.

Autoři komentované studie předpokládali, že by u hemodialyzovaných pacientů suplementace eikosapentaenové kyseliny (EPA) a dokosahexaenové kyseliny (DHA), tedy omega-3 polynenasycených mastných kyselin s dlouhým řetězcem obsažených v rybím oleji, mohla mít ve srovnání s placebem příznivý vliv na výskyt KV příhod.

PISCES byla kanadsko-australská multicentrická randomizovaná placebem kontrolovaná klinická studie, která hodnotila u hemodialyzovaných pacientů vliv každodenní suplementace rybím olejem ve srovnání s placebem (obilným olejem). Do studie byli zařazeni klinicky stabilní pacienti starší 18 let s chronickým onemocněním ledvin v 5. stadiu léčení hemodialýzou třikrát týdně. Naopak nebyli zařazeni pacienti, kteří v době randomizace užívali potravinové doplňky obsahující omega-3 PUFA nebo měli alergii na testované produkty. Pacienti byli randomizováni

v poměru 1 : 1 k perorální suplementaci rybím olejem (párou deodorizovaných kapslí omega-3 PUFA s citrusovou příchutí ve čtyřech kapslích obsahujících celkem 1,6 g EPA a 0,8 g DHA) nebo k užívání placeba ve formě obilného oleje s citrusovou příchutí. Adherence byla testována měřením koncentrace omega-3 PUFA v tříměsíčních intervalech u vzorku 232 osob zahrnujícím pacienty v aktivním i v placeboovém rameni. Prvních 171 randomizovaných účastníků, kteří s tím souhlasili, bylo sledováno nejen po standardní dobu jednoho roku, ale až celkem 3,5 roku (PISCES-Pilot).

Primární cílový ukazatel se skládal ze všech závažných KV příhod, včetně úmrtí v důsledku KVO (náhlá a nenáhlá srdeční smrt, fatální infarkt myokardu i fatální cévní mozková příhoda) a nefatálních KV příhod (nefatální infarkt myokardu, ischemická choroba dolních končetin vedoucí k amputaci a nefatální cévní mozková příhoda). Do složeného cílového ukazatele nebylo zahrnuto srdeční selhání vzhledem k časté nekardiální etiologii objemového přetížení u hemodialyzovaných pacientů. Sekundárními cílovými ukazateli bylo rozšíření primárního složeného cílového ukazatele o nekardiální mortalitu a dále hodnocení individuálních komponent primárního cílového ukazatele, čas do první KV příhody a celková mortalita. Z hlediska bezpečnosti byla zvláštní pozornost vzhledem k mechanismu účinku omega-3 PUFA věnována zejména krvácivým příhodám.

Do studie bylo celkem ve 26 centrech v Kanadě a Austrálii zařazeno 1 228 pacientů. Průměrný věk zařazených pacientů byl 64,3 ± 13,7 roku, průměrná doba léčby dialýzou před zařazením do studie byla 3,7 ± 4,1 roku. Celkem 35,3 % (434) pacientů mělo v době zařazení do studie v anamnéze KV příhodu. Zařazení pacienti se z hlediska vstupních ukazatelů významně nelišili od běžné dialyzační populace v zúčastněných státech.

V průběhu studie se primární složený cílový ukazatel vyskytl u 158 pacientů v rameni léčeném rybím olejem a u 309 pacientů v placebovém rameni (relativní riziko 0,57; $p < 0,001$). Podíl pacientů s alespoň jednou KV příhodou byl numericky nižší ve srovnání s placebem u pacientů léčených rybím olejem (20,8 % vs. 33,7 %). Celkem 16,6 % pacientů v aktivním a 23,1 % pacientů v placebovém rameni mělo v průběhu studie jen jednu KV příhodu, rekurentní příhody (alespoň dvě) se vyskytly u 4,3 % pacientů v aktivním rameni a u 10,5 % pacientů v placebovém rameni. Celkový kumulativní počet KV příhod na jednoho účastníka byl v aktivním rameni nižší než v rameni placebovém.

Pacienti v aktivním rameni měli také statisticky významně nižší riziko rozšířeného cílového ukazatele za-

hrnujícího i celkovou mortalitu (relativní riziko 0,77) a také významně nižší riziko první KV příhody nebo mortality (relativní riziko 0,73) a numericky nižší počet všech individuálních KV příhod, srdečního selhání i KV intervencí.

Před vstupem do studie měli pacienti v aktivním i placebovém rameni stejnou sérovou koncentraci omega-3 PUFA. Zatímco se v placebovém rameni sérové koncentrace PUFA nezměnily, v aktivním rameni došlo k jejich významnému vzestupu.

Závažné krvácení se vyskytlo u 4,8 % pacientů v aktivním rameni a u 7,6 % pacientů v placebovém rameni. Ostatní závažné nežádoucí účinky se vyskytly v aktivním a placebovém rameni stejně často.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Tesař, DrSc., MBA, FASN, FERA, FISN

Komentovaná studie ukázala, že suplementace rybím olejem v dávce 4 g omega-3 PUFA denně snížila u hemodialyzovaných pacientů riziko závažných KV příhod o více než 40 % a příznivě ovlivnila i další sledované ukazatele. Účinek omega-3 PUFA byl srovnatelný u pacientů s anamnézou i bez anamnézy KV příhod. Výskyt KV příhod u pacientů s anamnézou KV příhod léčených rybím olejem (v sekundární prevenci) se zdál být podobný jako u pacientů v placebovém rameni, kteří měli negativní anamnézu KV příhod (v primární prevenci).

Výsledky této randomizované studie jsou ve shodě s metaanalýzou předchozích sedmi klinických studií zahrnujících 1 045 pacientů⁵ a výsledky dalších observačních studií, které všechny ukázaly, že omega-3 PUFA mohou snižovat u hemodialyzovaných pacientů riziko KV příhod, včetně KV mortality⁶. Přibližně o 40 % nižší riziko KV příhod a celkové mortality bylo pozorováno také v recentní multicentrické studii u hemodialyzovaných pacientů, kteří měli relativně vysoké sérové koncentrace omega-3 PUFA.⁷ Výsledky komentované studie jsou také ve shodě s nálezy studie FISH, která primárně hodnotila vliv podávání rybího oleje na prognózu cévního přístupu.⁸ I v této studii zvýšilo podávání rybího oleje dožití bez KV příhody statisticky významně o 57 %.

V obecné populaci se vliv suplementace omega-3 PUFA na KV morbiditu a celkovou mortalitu nejeví zdaleka tak jednoznačně.

Je prokázáno, že EPA i DHA mají řadu potenciálně příznivých účinků, např. antitrombotických, protizánětlivých, hypolipidemických, antiarytmických a ovlivňujících remodelaci KV systému.⁹ Není jasné, které z těchto pleiotropních účinků hrají v kardioprotektivním účinku EPA a DHA u hemodialyzovaných pacientů rozhodující roli.

Heterogenitu výsledků mezi různými studiemi v obecné populaci (s normální renální funkcí) lze vysvětlit např. různým poměrem EPA a DHA ve studovaných suplementech, celkovou denní dávkou omega-3 PUFA a způsobem podání (např. dieta vs. kapsle), různými vstupními sérovými koncentracemi omega-3 PUFA a různým KV rizikem sledované populace.

Například ve studii REDUCE-IT¹⁰ s pozitivními výsledky byly omega-3 PUFA vázány ve formě etylesteru s pomalým kontrolovaným uvolňováním, zatímco ve studii STRENGTH¹¹ s negativními výsledky byla používána karboxylová forma PUFA s usnadněným vstřebáváním, která byla zřejmě spojena s vyšším rizikem nežádoucích gastrointestinálních potíží a nižší adhezencí. Hemodialyzovaní pacienti mají také na rozdíl od obecné populace nižší koncentrace EPA i DHA v sérových fosfolipidech.⁴ U hemodialyzovaných pacientů mohou také omega-3 PUFA snižovat riziko arytmií.¹²

Nedostatkem komentované studie je, že zahrnovala jen hemodialyzované pacienty, nevíme tedy, zda by bylo možno prokázat podobně příznivý efekt rybího oleje i u pacientů léčených peritoneální dialýzou nebo u pacientů po transplantaci ledviny a také u pacientů s pokročilým chronickým onemocněním ledvin, kteří ještě nejsou léčeni náhradou funkce ledvin. Autoři také připouštějí, že ne všem pacientům ve studii byla podána optimální léčba z hlediska KV prevence, např. jen 60 % pacientů ve studii bylo léčeno statiny. Statiny ale mají u dialyzovaných pacientů výrazně menší účinek než u pacientů s normální renální funkcí.¹³

Výsledek studie je tedy velmi nadějný. Otázkou je, zda je reálná implementace jejich výsledků pro běžnou populaci hemodialyzovaných pacientů. Nicméně, vzhledem k absenci účinných léků snižujících velmi vysokou KV morbiditu a mortalitu hemodialyzovaných pacientů by výraznému efektu rybího oleje měla být rozhodně věnována dostatečná pozornost.

V komentáři ke studii ve stejném čísle New England Journal of Medicine autoři zmiňují studie s negativními výsledky zaměřené na redukci KV morbidity/mortality u hemodialyzovaných pacientů (statiny, spironolakton, cinakalcet) a na proti tomu vyzdvihují impresivní výsledky komentované studie PISCES s redukcí primárního složeného cílového ukazatele celkových (prvních i rekurentních KV) příhod o 43 %, rizika úmrtí v důsledku KVO o 45 %, infarktu myokardu o 44 %, amputací dolních končetin o 43 % a rizika cévní mozkové

příhody o 63 %.¹⁴ Přes velmi pozitivní výsledky se ale autoři komentáře domnívají, že by tato velmi slibná data měla být potvrzena ještě jednou velkou randomizovanou kontrolovanou

studií, než bude eventuálně možné doporučit podávání rybího oleje všem hemodialyzovaným pacientům jako prokázanou prevencí KV příhod.

LITERATURA

1. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998;32(Suppl 3):S112–S119.
2. Dong S, Wang Y, Bian J, et al. The effect of omega-3 polyunsaturated fatty acid prescription preparations on the prevention of clinical cardiovascular disease: a meta-analysis of RCTs. *Nutr J* 2024;23:157.
3. Xiao Y, Chen Y, Pietzner A, et al. Circulating omega-3 polyunsaturated fatty acids levels in coronary heart disease: pooled analysis of 36 observational studies. *Nutrients* 2024;16:1610.
4. Friedman AN, Yu Z, Tabbey R, et al. Low blood levels of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids in US hemodialysis patients: clinical implications. *Am J Nephrol* 2012;36:451–458.
5. Saglimbene VM, Wong G, van Zwieten A, et al. Effects of omega-3 polyunsaturated fatty acid intake in patients with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr* 2020;39:358–368.
6. Friedman AN, Yu Z, Tabbey R, et al. Inverse relationship between long-chain n-3 fatty acids and risk of sudden cardiac death in patients starting hemodialysis. *Kidney Int* 2013;83:1130–1135.
7. Liboriussen C, Nygaard L, Jensen JD, et al. Low plasma marine n-3 polyunsaturated fatty acids are associated with increased risk of cardiovascular events in patients treated with maintenance hemodialysis. *J Ren Nutr* 2025;35:531–538.
8. Lok CE, Moist L, Hemmelgarn BR, et al. Effect of fish oil supplementation on graft patency and cardiovascular events among patients with new synthetic arteriovenous hemodialysis grafts: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012;307:1809–1816.
9. Liao J, Xiong Q, Yin Y, et al. The effect of fish oil on cardiovascular diseases: systematic evaluation and recent advance. *Front Cardiovasc Med* 2022;8:802306.
10. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019;380:11–22.
11. Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, et al. Effect of high-dose omega-3 fatty acids vs corn oil on major adverse cardiovascular events in patients at high cardiovascular risk: the STRENGTH randomized clinical trial. *JAMA* 2020;324:2268–2280.
12. Leaf A, Kang JX, Xiao YF, et al. Clinical prevention of sudden cardiac death by n-3 polyunsaturated fatty acids and mechanism of prevention of arrhythmias by n-3 fish oils. *Circulation* 2003;107:2646–2652.
13. Colombijn JMT, Idema DL, van Beem S, et al. Representation of patients with chronic kidney disease in clinical trials of cardiovascular disease medications: a systematic review. *JAMA Netw Open* 2024;7:e240427.
14. McCausland FR, Charytan DM. Fish oil for patients receiving hemodialysis – red herring or great catch? *N Engl J Med* 2026;394:193–194.